

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成29年11月2日(2017.11.2)

【公表番号】特表2016-534751(P2016-534751A)

【公表日】平成28年11月10日(2016.11.10)

【年通号数】公開・登録公報2016-063

【出願番号】特願2016-548441(P2016-548441)

【国際特許分類】

C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 0 1 K	67/027	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	5/10	Z N A
C 1 2 N	15/00	A
A 0 1 K	67/027	
C 1 2 P	21/08	
C 1 2 N	1/19	
C 0 7 K	16/46	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 0 7 K	16/28	

【手続補正書】

【提出日】平成29年9月22日(2017.9.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

そのゲノムが、重鎖遺伝子座の定常領域の上流の1つ若しくは複数のヒトVH遺伝子セグメント、1つ若しくは複数のヒトJH遺伝子セグメント及び1つ若しくは複数のヒトD遺伝子セグメント並びに軽鎖遺伝子座の定常領域の上流の1つ若しくは複数のヒトJL遺伝子セグメント及び1つ若しくは複数のヒトVL遺伝子セグメントを含む非ヒト脊椎動物細胞であつて、

各遺伝子座中の前記遺伝子セグメントが、前記細胞が抗体重鎖及び抗体軽鎖を生成することができるよう¹にその定常領域に作動可能に連結されるか、又は前記細胞が、抗体重鎖及び抗体軽鎖を発現する脊椎動物に発生することができ、

前記重鎖遺伝子座の前記1つ若しくは複数のヒトVH遺伝子セグメントが、VH3-23⁰⁴、VH

VH3-20^{*}d01及びVH3-9^{*}01からなる群から選択される1つ、複数又は全部のヒトVH遺伝子セグメントを含むか、又はそれからなる、

非ヒト脊椎動物細胞。

【請求項2】

そのゲノムが、重鎖遺伝子座の定常領域の上流の1つ若しくは複数のヒトVH遺伝子セグメント、1つ若しくは複数のヒトJH遺伝子セグメント及び1つ若しくは複数のヒトD遺伝子セグメント並びに軽鎖遺伝子座の定常領域の上流の1つ若しくは複数のヒトJL遺伝子セグメント及び1つ若しくは複数のヒトVL遺伝子セグメントを含む非ヒト脊椎動物であって、

各遺伝子座中の前記遺伝子セグメントが、前記脊椎動物が抗体重鎖及び抗体軽鎖を生成することができるようにその定常領域に作動可能に連結され、

前記重鎖遺伝子座の前記1つ若しくは複数のヒトVH遺伝子セグメントが、VH3-23^{*}04、VH7-4-1^{*}01、VH4-4^{*}02、VH1-3^{*}01、VH3-13^{*}01、VH3-7^{*}01、VH3-20^{*}d01又はVH3-9^{*}01からなる群から選択される1つ、複数又は全部のヒトVH遺伝子セグメントを含むか、又はそれからなる、

非ヒト脊椎動物。

【請求項3】

前記重鎖が、ヒトJHセグメントと、Dセグメント並びにVH3-23^{*}04、VH7-4-1^{*}01、VH4-4^{*}02、VH1-3^{*}01、VH3-13^{*}01、VH3-7^{*}01、VH3-20^{*}d01及びVH3-9^{*}01からなる群から選択されるVHセグメントとの組換えにより生成される、請求項1又は2に記載の細胞又は脊椎動物。

【請求項4】

前記ゲノムが、ヒトJH2^{*}01及び/又はヒトJH6^{*}02を含み、前記重鎖が、ヒトJH2^{*}01又はヒトJH6^{*}02と、Dセグメント並びにVH3-23^{*}04、VH7-4-1^{*}01、VH4-4^{*}02、VH1-3^{*}01、VH3-13^{*}01、VH3-7^{*}01、VH3-20^{*}d01及びVH3-9^{*}01からなる群から選択されるVHセグメントとの組換えにより生成される、請求項1から3のいずれか一項に記載の細胞又は脊椎動物。

【請求項5】

前記脊椎動物が、ヒトVH3-23^{*}04、VH7-4-1^{*}01、VH4-4^{*}02、VH1-3^{*}01、VH3-13^{*}01、VH3-7^{*}01、VH3-20^{*}d01及びVH3-9^{*}01遺伝子セグメントの組換えにより生成される可変ドメインを含むヒト抗体重鎖可変ドメインのレパートリーを生成する、請求項1から4のいずれか一項に記載の脊椎動物。

【請求項6】

そのゲノムが、重鎖遺伝子座の定常領域の上流の1つ若しくは複数のヒトVH遺伝子セグメント、1つ若しくは複数のヒトJH遺伝子セグメント及び1つ若しくは複数のヒトD遺伝子セグメント並びに軽鎖遺伝子座の定常領域の上流の1つ若しくは複数のヒトJL遺伝子セグメント及び1つ若しくは複数のヒトVL遺伝子セグメントを含む非ヒト脊椎動物細胞であって、

各遺伝子座中の前記遺伝子セグメントが、前記細胞が抗体重鎖及び抗体軽鎖を生成することができるようにその定常領域に作動可能に連結されるか、又は前記細胞が、抗体重鎖及び抗体軽鎖を発現する脊椎動物に発生することができ、

前記1つ若しくは複数のヒトV_L遺伝子セグメントが、V_L4-1^{*}01、V_L2-28^{*}01、V_L1D-13^{*}d01、V_L1-12^{*}01、V_L1D-12^{*}02、V_L3-20^{*}01、V_L1-17^{*}01、V_L1D-39^{*}01、V_L3-11^{*}01、V_L1D-16^{*}01及びV_L1-9^{*}d01からなる群から選択される1つ、複数又は全部のヒトV_L遺伝子セグメントを含むか、又はそれからなる、

非ヒト脊椎動物細胞。

【請求項7】

そのゲノムが、重鎖遺伝子座の定常領域の上流の1つ若しくは複数のヒトVH遺伝子セグメント、1つ若しくは複数のヒトJH遺伝子セグメント及び1つ若しくは複数のヒトD遺伝子セグメント並びに軽鎖遺伝子座の定常領域の上流の1つ若しくは複数のヒトJL遺伝子セグメント及び1つ若しくは複数のヒトVL遺伝子セグメントを含む非ヒト脊椎動物であって、

各遺伝子座中の前記遺伝子セグメントが、前記脊椎動物が抗体重鎖及び抗体軽鎖を生成

することができるようその定常領域に作動可能に連結され、

前記1つ若しくは複数のヒトV遺伝子セグメントが、V 4-1*01、V 2-28*01、V 1D-13*01、V 1-12*01、V 1D-12*02、V 3-20*01、V 1-17*01、V 1D-39*01、V 3-11*01、V 1D-16*01及びV 1-9*d01からなる群から選択される1つ、複数又は全部のヒトV遺伝子セグメントを含むか、又はそれからなる、

非ヒト脊椎動物。

【請求項8】

前記ゲノムが、ヒトJ 2*01及び/又はヒトJ 4*01を含み、前記軽鎖が、ヒトJ 2*01又はヒトJ 4*01とVセグメントとの組換えにより生成される、請求項1から7のいずれか一項に記載の細胞又は脊椎動物。

【請求項9】

前記Vセグメントが、V 4-1*01、V 2-28*01、V 1D-13*d01、V 1-12*01、V 1D-12*02、V 3-20*01、V 1-17*01、V 1D-39*01、V 3-11*01、V 1D-16*01及びV 1-9*d01からなる群から選択される、請求項8に記載の細胞又は脊椎動物。

【請求項10】

前記軽鎖が、ヒトJセグメントと、V 4-1*01、V 2-28*01、V 1D-13*d01、V 1-12*01、V 1D-12*02、V 3-20*01、V 1-17*01、V 1D-39*01、V 3-11*01、V 1D-16*01及びV 1-9*d01からなる群から選択されるVセグメントとの組換えにより生成される、請求項1から9のいずれか一項に記載の細胞又は脊椎動物。

【請求項11】

前記脊椎動物が、ヒトV 4-1*01、V 2-28*01、V 1D-13*d01、V 1-12*01、V 1D-12*02、V 3-20*01、V 1-17*01、V 1D-39*01、V 3-11*01、V 1D-16*01及びV 1-9*d01遺伝子セグメントの組換えにより生成される可変ドメインを含むヒト抗体軽鎖可変ドメインのレパートリーを生成する、請求項1から10のいずれか一項に記載の脊椎動物。

【請求項12】

前記ヒトJ遺伝子セグメント及びV遺伝子セグメントが、内因性軽鎖遺伝子座の定常領域の上流にある、並びに/又は前記ヒトJH遺伝子セグメント、D遺伝子セグメント及びVH遺伝子セグメントが、内因性重鎖遺伝子座の定常領域の上流にある、請求項1から11のいずれか一項に記載の細胞又は脊椎動物。

【請求項13】

そのゲノムが、重鎖遺伝子座の定常領域の上流のヒトJH2*01及び/若しくはヒトJH6*02、1つ若しくは複数のヒトVH遺伝子セグメント及び1つ若しくは複数のヒトD遺伝子セグメント並びに軽鎖遺伝子座の定常領域の上流のヒトJ 2*01及び/若しくはヒトJ 4*01及び1つ若しくは複数のヒトV遺伝子セグメントを含み、

各遺伝子座中の前記遺伝子セグメントが、前記細胞若しくは脊椎動物が抗体重鎖及び抗体軽鎖を生成することができるようその定常領域に作動可能に連結されるか、又は前記細胞が、抗体重鎖及び抗体軽鎖を発現する脊椎動物に発生することができ、前記重鎖が、前記ヒトJH2*01及び/若しくはJH6*02セグメントと、Dセグメント及びVHセグメントとの組換えにより生成され、前記軽鎖が、前記ヒトJ 2*01及び/若しくはJ 4*01セグメントとVセグメントとの組換えにより生成される、請求項1から12のいずれか一項に記載の細胞又は脊椎動物。

【請求項14】

前記1つ又は複数のヒトVH遺伝子セグメントが、ヒトVH3-23*04を含み、場合により、前記重鎖が、ヒトJHセグメントとDセグメント及び前記VHセグメントとの組換えにより生成される、請求項1から13のいずれか一項に記載の細胞又は脊椎動物。

【請求項15】

前記1つ又は複数のヒトVH遺伝子セグメントが、ヒトVH3-9*01を含み、場合により、前記重鎖が、ヒトJHセグメントとDセグメント及び前記VHセグメントとの組換えにより生成される、請求項1から14のいずれか一項に記載の細胞又は脊椎動物。

【請求項16】

前記1つ又は複数のヒトV 遺伝子セグメントが、ヒトV 1D-12^{*}02を含み、場合により、前記軽鎖が、ヒトJ セグメントと前記V セグメントとの組換えにより生成される、請求項6から12のいずれか一項に記載の細胞又は脊椎動物。

【請求項 17】

前記1つ又は複数のヒトV 遺伝子セグメントが、ヒトV 1-12^{*}01を含み、場合により、前記軽鎖が、ヒトJ セグメントと前記V セグメントとの組換えにより生成される、請求項6から12のいずれか一項に記載の細胞又は脊椎動物。

【請求項 18】

前記1つ又は複数のヒトV 遺伝子セグメントが、ヒトV 2-28^{*}01を含み、場合により、前記軽鎖が、ヒトJ セグメントと前記V セグメントとの組換えにより生成される、請求項6から12のいずれか一項に記載の細胞又は脊椎動物。

【請求項 19】

前記1つ又は複数のヒトV 遺伝子セグメントが、ヒトV 4-1^{*}01を含み、場合により、前記軽鎖が、ヒトJ セグメントと前記V セグメントとの組換えにより生成される、請求項6から12のいずれか一項に記載の細胞又は脊椎動物。

【請求項 20】

前記1つ又は複数のヒトJH遺伝子セグメントが、ヒトJH6^{*}02を含み、場合により、前記重鎖が、前記ヒトJHセグメントとヒトD及びVHセグメントとの組換えにより生成される、請求項1から19のいずれか一項に記載の細胞又は脊椎動物。

【請求項 21】

前記1つ又は複数のヒトJH遺伝子セグメントが、ヒトJH6^{*}01を含み、場合により、前記重鎖が、前記ヒトJHセグメントとヒトD及びVHセグメントとの組換えにより生成される、請求項1から20のいずれか一項に記載の細胞又は脊椎動物。

【請求項 22】

前記1つ又は複数のヒトJH遺伝子セグメントが、ヒトJH2^{*}01を含み、場合により、前記重鎖が、前記ヒトJHセグメントとヒトD及びVHセグメントとの組換えにより生成される、請求項1から21のいずれか一項に記載の細胞又は脊椎動物。

【請求項 23】

前記1つ又は複数のヒトJH遺伝子セグメントが、ヒトJH3^{*}02を含み、場合により、前記重鎖が、前記ヒトJHセグメントとヒトD及びVHセグメントとの組換えにより生成される、請求項1から22のいずれか一項に記載の細胞又は脊椎動物。

【請求項 24】

前記1つ又は複数のヒトJ 遺伝子セグメントが、ヒトJ 2^{*}01を含み、場合により、前記軽鎖が、前記ヒトJ セグメントとヒトV セグメントとの組換えにより生成される、請求項6から12のいずれか一項に記載の細胞又は脊椎動物。

【請求項 25】

前記1つ又は複数のヒトJ 遺伝子セグメントが、ヒトJ 4^{*}01を含み、場合により、前記軽鎖が、前記ヒトJ セグメントとヒトV セグメントとの組換えにより生成される、請求項6から12のいずれか一項に記載の細胞又は脊椎動物。

【請求項 26】

前記重鎖の前記1つ又は複数のヒトVH遺伝子セグメントが、VH3-23^{*}04、VH7-4-1^{*}01、VH4-4^{*}02、VH1-3^{*}01、VH3-13^{*}01、VH3-7^{*}01、VH3-20^{*}d01及びVH3-9^{*}01からなる群から選択される1つ、複数又は全部のヒトVH遺伝子セグメントを含むか、又はそれからなり、前記1つ又は複数のヒトVL遺伝子セグメントが、V 4-1^{*}01、V 2-28^{*}01、V 1D-13^{*}d01、V 1-12^{*}01、V 1D-12^{*}02、V 3-20^{*}01、V 1-17^{*}01、V 1D-39^{*}01、V 3-11^{*}01、V 1D-16^{*}01及びV 1-9^{*}d01からなる群から選択される1つ、複数又は全部のヒトVL遺伝子セグメントを含むか、又はそれからなる、請求項1から25のいずれか一項に記載の細胞又は脊椎動物。

【請求項 27】

前記1つ又は複数のVH遺伝子セグメントが、VH3-23^{*}04、VH7-4-1^{*}01、VH4-4^{*}02、VH1-3^{*}

01、VH3-13^{*}01、VH3-7^{*}01及びVH3-20^{*}d01からなる群から選択される、請求項1から26のいずれか一項に記載の細胞又は脊椎動物。

【請求項28】

抗体又はその抗原結合断片を生成する方法であって、

請求項2から5及び7から27のいずれか一項に記載の脊椎動物を抗原で免疫化する工程並びに前記抗体若しくは断片を回収する工程又は前記抗体若しくは断片を生成する細胞を回収する工程、場合により、生成される抗体又は断片がヒト定常領域を含むように前記生成される抗体又は断片を改変する工程を含み、

前記抗体の可変ドメインが、

1つ若しくは複数のヒトJH遺伝子セグメント、1つ若しくは複数のヒトD遺伝子セグメント並びにVH3-23^{*}04、VH7-4-1^{*}01、VH4-4^{*}02、VH1-3^{*}01、VH3-13^{*}01、VH3-7^{*}01、VH3-20^{*}d01及びVH3-9^{*}01からなる群から選択される1つ若しくは複数のヒトVH遺伝子セグメント並びに/又は

1つ若しくは複数のヒトJ 遺伝子セグメント並びにV 4-1^{*}01、V 2-28^{*}01、V 1D-13^{*}d01、V 1-12^{*}01、V 1D-12^{*}02、V 3-20^{*}01、V 1-17^{*}01、V 1D-39^{*}01、V 3-11^{*}01、V 1D-16^{*}01及びV 1-9^{*}d01からなる群から選択される1つ若しくは複数のヒトV 遺伝子セグメント

によりコードされる、方法。

【請求項29】

前記1つ又は複数のVH遺伝子セグメントが、VH3-23^{*}04、VH7-4-1^{*}01、VH4-4^{*}02、VH1-3^{*}01、VH3-13^{*}01、VH3-7^{*}01及びVH3-20^{*}d01からなる群から選択される、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

前記抗原が、マルチサブユニットヒトタンパク質、細菌細胞毒素又はヒト細胞上で膜貫通タンパク質として発現されるタンパク質である、請求項28又は29に記載の方法。

【請求項31】

抗体又はその抗原結合断片を生成する方法であって、請求項1、3、4、6及び8から27のいずれか一項に記載の細胞から抗体又はその抗原結合断片を単離する工程、並びに場合により、単離された抗体又は断片がヒト定常領域を含むように前記単離された抗体又は断片を改変する工程を含む、方法。

【請求項32】

単離された抗体の重鎖又は軽鎖が請求項14から25のいずれか一項に規定のものである、請求項28から31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項33】

(a)前記抗原に結合する抗体をコードするB細胞を前記脊椎動物から単離する工程、

(b)前記抗体のVHドメインをコードするB細胞のヌクレオチド配列を同定若しくはコピーする工程及び/又は前記抗体のVLドメインをコードするB細胞のヌクレオチド配列を同定若しくはコピーする工程、並びに

(c)前記配列を使用して前記VH及び/又はVLドメインを含む単離された抗体又は断片を生成する工程

を更に含み、場合により、前記単離された抗体又は断片がヒト定常領域を含む、請求項31又は32に記載の方法。

【請求項34】

前記抗体又は断片が、CHO、HEK293、Cos又は酵母細胞から選択される宿主細胞からの発現により生成される、請求項28から33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項35】

前記抗体又は断片が、CHO細胞からの発現により生成される、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

前記抗体又は断片を希釈剤、担体、賦形剤又は薬物と共に製剤化して、ヒトにおける医学的使用のための医薬組成物を生成する工程を更に含み、

場合により、滅菌容器中に前記組成物をパッケージングする工程、更に場合により、前記パッケージを、ヒトにおける医学的使用のための抗体組成物の使用を指示するラベル又は説明書と組み合わせて含むキットを製造する工程を更に含み、

場合により、前記ラベル又は説明書が、医薬品バッチ番号及び/又は製造承認番号、更に場合により、EMA又はFDA製造承認番号を含む、
請求項28から35のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記脊椎動物が、請求項2から5及び7から27のいずれか一項に記載のものであり、
前記方法により生成される前記抗体又は断片が、
(a)VH3-23^{*}04、VH7-4-1^{*}01、VH4-4^{*}02、VH1-3^{*}01、VH3-13^{*}01、VH3-7^{*}01、VH3-20^{*}d01及びVH3-9^{*}01、ヒトJH遺伝子セグメント及びヒトD遺伝子セグメントの組換え体であるヒト重鎖可変ドメイン;並びに/又は
(b)V 4-1^{*}01、V 2-28^{*}01、V 1D-13^{*}d01、V 1-12^{*}01、V 1D-12^{*}02、V 3-20^{*}01、V 1-17^{*}01、V 1D-39^{*}01、V 3-11^{*}01、V 1D-16^{*}01及びV 1-9^{*}d01及びヒトJ 遺伝子セグメントの組換え体であるヒト軽鎖可変ドメイン
を含む、請求項28から36のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記方法により生成される前記抗体又は断片が、JH2^{*}01、JH6^{*}02、JH6^{*}01又はJH3^{*}02、Dセグメント及び前記VHセグメントの1つのヒト重鎖可変ドメイン組換え体を含む、請求項37に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記方法により生成される前記抗体又は断片が、J 4^{*}01又はJ 2^{*}01と前記V セグメントの1つとのヒト軽鎖可変ドメイン組換え体を含む、請求項37に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記方法により生成される前記抗体又は断片が、請求項38に規定の重鎖可変ドメイン組換え体及び請求項39に規定の軽鎖可変ドメイン組換え体を含む、請求項37に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記方法により生成される前記抗体又は断片が、VH3-23^{*}04及びJH2^{*}01のヒト重鎖可変ドメイン組換え体並びにV 4-1^{*}01及びJ 2^{*}01のヒト軽鎖可変ドメイン組換え体を含む、請求項37に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記方法により生成される前記抗体又は断片が、VH3-7^{*}01及びJH6^{*}02のヒト重鎖可変ドメイン組換え体並びにV 2-28^{*}01及びJ 4^{*}01のヒト軽鎖可変ドメイン組換え体を含む、請求項37に記載の方法。

【請求項 4 3】

請求項28から42のいずれか一項に記載の方法により生成される単離された抗体若しくは断片又はキット。

【請求項 4 4】

前記抗体がヒト化されている、請求項28から42のいずれか一項に記載の方法により生成される単離された抗体若しくはその抗原結合断片又はキット。

【請求項 4 5】

前記抗体又は断片が唯一の治療剤である、請求項28から42のいずれか一項に記載の方法により生成される抗体若しくは断片を含む組成物又はキット。

【請求項 4 6】

さらなる治療剤を更に含む、請求項28から42のいずれか一項に記載の方法により生成される抗体若しくは断片を含む組成物又はキット。

【請求項 4 7】

ヒトにおける医学的使用のための請求項28から42のいずれか一項に記載の方法により生成される単離された抗体若しくは断片又はキット。

【請求項 4 8】

ヒトにおける医学的使用のための医薬品の製造における請求項28から42のいずれか一項に記載の方法により生成される単離された抗体又は断片の使用。

【請求項 49】

前記医薬品が請求項36又は46に規定の組成物又はキットに含まれる、請求項48に記載の使用。

【請求項 50】

前記抗体又は断片が、プロタンパク質変換酵素PC9、プロタンパク質変換酵素スプチリシンケキシン-9(PCSK9)、CD126、IL-4、IL-4受容体、IL-6、IL-6受容体、IL-13、IL-18受容体、Erbb3、細胞ASIC1、ANG2、GDF-8、アンギオポエチングリンド-2、デルタ様タンパク質リガンド4、免疫グロブリンG1、PDGFリガンド、PDGF受容体若しくはNGF受容体、クロストリジウム・ディフィシレ(*Clostridium difficile*)の毒素A若しくは毒素B、リラクシン、CD48、Cd20、グルカゴン受容体、プロテアーゼ活性化受容体2、TNF様リガンド1A(TL1A)、アンギオポエチングリンド-2(AR-2)、アンギオポエチングリンド4(DLL4)、ビッグエンドセリン-1(ET-1)、アクチビンA、受容体チロシンキナーゼ並びにEGFホモロジードメイン(TIE)及びTIE-2受容体から選択されるヒト標的に特異的に結合することができる、請求項43から47のいずれか一項に記載の単離された抗体若しくは断片又はキット、又は請求項48若しくは49に記載の使用。

【請求項 51】

それを必要とするヒトの処置における使用のための、請求項43から47のいずれか一項に記載の単離された抗体若しくは断片又はキット、又は請求項48若しくは49に記載の使用であって、

前記処置が、ウイルス又はヒトサイトカイン、増殖因子、ホルモン、酵素及び血清タンパク質から選択される抗原に特異的に結合する有効量の抗体又は断片の送達を含む、抗体若しくは断片又はキット又は使用。

【請求項 52】

請求項29から42のいずれか一項に記載の方法により生成される抗体又は断片を発現する宿主細胞。

【請求項 53】

そのゲノムが、重鎖遺伝子座の定常領域の上流のヒトVH、D及びJH遺伝子セグメント並びに軽鎖遺伝子座の定常領域の上流のヒトVL及びJL遺伝子セグメントを含む非ヒト脊椎動物細胞であって、

前記遺伝子セグメントが、前記細胞がそれぞれヒトVH及びVLドメインを含む免疫グロブリン重鎖及び軽鎖を発現することができるようにその定常領域に作動可能に連結され、

前記重鎖遺伝子座が、ヒトD及びJH遺伝子セグメントと組み換わってVHドメインを生成することができるヒト01対立遺伝子VH遺伝子セグメントを含み、前記軽鎖遺伝子座が、ヒトJL遺伝子セグメントと組み換わってVLドメインを生成することができるヒト01対立遺伝子VL遺伝子セグメントを含むか、又は前記細胞が、前記VH及びVLドメインを発現する脊椎動物に発生することができ、

前記重鎖遺伝子座の前記1つ若しくは複数のヒトVH遺伝子セグメントが、VH3-23^{*}04、VH7-4-1^{*}01、VH4-4^{*}02、VH1-3^{*}01、VH3-13^{*}01、VH3-7^{*}01、VH3-20^{*}d01及びVH3-9^{*}01からなる群から選択される1つ、複数若しくは全部のヒトVH遺伝子セグメントを含むか、若しくはそれからなるか、又は

前記1つ若しくは複数のヒトVH遺伝子セグメントが、V 4-1^{*}01、V 2-28^{*}01、V 1D-13^{*}d01、V 1-12^{*}01、V 1D-12^{*}02、V 3-20^{*}01、V 1-17^{*}01、V 1D-39^{*}01、V 3-11^{*}01、V 1D-16^{*}01及びV 1-9^{*}d01からなる群から選択される1つ、複数若しくは全部のヒトVH遺伝子セグメントを含むか、若しくはそれからなる、

非ヒト脊椎動物細胞。